

平成19年12月25日

リン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ
(臨床WG)における調査検討の結果について

リン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ(以下「臨床WG」という。)は、本年5月14日、6月4日、11月21日、12月16日及び同月25日に会議を開催し、リン酸オセルタミビル(タミフル)等の安全性について、臨床的な側面から調査検討を行った。疫学調査、臨床試験等についての臨床WGにおける調査検討の結果は、下記のとおりである。

記

第1 疫学調査について

1 「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動情報収集に関する研究」について

(1) 目的等

○研究名

平成19年度厚生労働科学研究「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動情報収集に関する研究」(以下「岡部班疫学調査」という。)

○主任研究者

岡部信彦(国立感染症研究所感染症情報センター長)

○目的

インフルエンザ様疾患罹患時に発現する異常行動の背景に関する実態把握

○内容

① 2006/2007シーズン(平成18年9月～平成19年7月)の後向き調査

重度調査

- ・対象施設: すべての医療機関
- ・報告対象: インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、重度の異常な行動(注1)を示した患者

(注1) 飛び降り、急に走り出すなど、制止しなければ生命に影響が及ぶ可能性のある行動

② 2007/2008シーズン(平成19年8月～平成20年3月)の前向き調査

重度調査

- ・対象施設: すべての医療機関
- ・報告対象: インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、重度の異常な行動(注1)を示した患者

(注1) 飛び降り、急に走り出すなど、制止しなければ生命に影響が及ぶ可能性のある行動

軽度調査

- ・対象施設: インフルエンザ定点医療機関

- ・報告対象： インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、軽度の異常な行動^(注2)を示した患者

(注2) 何かにおびえて手をばたばたさせるなど、その行動自体が生命に影響を及ぼすことは考えられないものの、普段は見られない行動

(2) 報告された結果 (概要)

《2006 / 2007 シーズンの重度調査の結果 (概要)》

- 重度の異常な行動は 164 例報告され、2006 / 2007 シーズン前のものなど 27 例を除外し、137 例について分析が行われた。
- 重度の異常な行動 137 例の年齢は、10 歳未満 58 例、10 歳代 76 例、20 歳以上 3 例 (平均 10 歳) であった。また、性別は、男性 101 例 (74%)、女性 36 例 (26%) であり、男性が多かった。

	例数 (%)
10 歳未満	58 (42)
10 歳代	76 (55)
20 歳以上	3 (2)
合計	137

	例数 (%)
男性	101 (74)
女性	36 (26)
合計	137

- また、重度の異常な行動 137 例のうち、タミフル服用の有無は有り 82 例 (60%)、無し 52 例 (38%)、不明 3 例 (2%) であった。

同様に、シンメトレル服用の有無は有り 5 例 (4%)、無し 110 例 (80%)、不明 22 例 (16%)、リレンザ使用の有無は有り 9 例 (7%)、無し 105 例 (76%)、不明 23 例 (17%) であった。

	例数 (%)
タミフル服用有り	82 (60)
タミフル服用無し	52 (38)
不明	3 (2)
合計	137

	例数 (%)
シンメトレル服用有り	5 (4)
シンメトレル服用無し	110 (80)
不明	22 (16)
合計	137

	例数 (%)
リレンザ [®] 服用有り	9 (7)
リレンザ [®] 服用無し	105 (76)
不明	23 (17)
合計	137

- 異常行動と睡眠の関係については、重度の異常な行動 137 例のうち、「異常行動は覚醒して徐々に起こった」30 例 (22%)、「異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった」71 例 (52%)、不明・その他 36 例 (26%) であった。タミフルの服用の有無でみると、タミフル服用有り群 82 例で前者が 20 例 (24%)、後者が 42 例 (52%)、不明・その他 20 例 (24%)、タミフル服用無し群 52 例で前者が 10 例 (19%)、後者が 26 例 (50%)、不明 16 例 (31%) であり、タミフル服用の有無で差はなかった。

	タミフル有群(%)	タミフル無群(%)	不明	合計(%)
異常行動は覚醒して徐々に起こった	20 (24)	10 (19)	0	30 (22)
異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった	42 (52)	26 (50)	3	71 (52)
不明・その他	20 (24)	16 (31)	0	36 (26)
合計	82	52	3	137

- 下表のとおり、10歳代での異常な行動と10歳未満での異常な行動との比率は、3月20日の通知（注）前後で有意な差はなかった。

（注）10歳以上の未成年の患者においては原則としてタミフルの使用を差し控えること等を内容とする緊急安全性情報発出の指示通知（平成19年3月20日付け）

【年齢別の報告数】

	10歳未満	10歳代	計	確率値
3/20以前	39	51	90	0.690
3/21以後	17	18	35	
計	56	69	125	

- 通知後は、タミフルの処方率は相当程度減少したと思われるが、10歳代での異常な行動が有意に減少したとは言えなかった。
- 重度の異常な行動の内容を突然の走り出し・飛び降り（72例）のみに限定しても、上記の結果は変わらなかった。
- この調査の限界と課題は、以下のとおりである。
- ・ 本調査は、後向き調査で行われたので、バイアスが生じている可能性がある。
 - ・ タミフルの処方率が正確には分からないので、異常な行動の発症率の厳密な推定、タミフル服用の有無別の比較は難しい。

（3）臨床WGの意見・考察

岡部班疫学調査のうち、2006 / 2007 シーズンの重度調査の結果についての当臨床WGの意見・考察は、以下のとおりである。

- 重度の異常な行動 137例のうち、タミフル服用の有無は有り 82例（60%）、無し 52例（38%）であった。

岡部班疫学調査の結果報告にもあるとおり、この結果からタミフルの服用の有無別の異常な行動の発症率を導き出すことは困難である。

しかし、この調査により、インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、重度の異常な行動発現例のうち、タミフルを服用していない例が 38%を占めるということが明らかとなったことから、インフルエンザ様疾患と診断された小児・未成年者は、重度の異常行動発現のおそれがあることについて、改めて注意喚起する必要があると考えられた。これは、タミフルの服用の有無を問わないものである。

- 今回報告を受け調査検討を行った 2006 / 2007 シーズンの疫学調査は、研究実施

者も指摘しているとおおり、後向き調査であることから結論を導き出すことは難しい。この調査の結果について更に分析を進めるとともに、現在実施中の2007 / 2008シーズンの前向き調査（重度調査及び軽度調査）の結果などと併せて、引き続き検討を行う必要がある。

2 「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」について

(1) 目的等

○研究名

平成 19 年度厚生労働科学研究「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」（以下「廣田班疫学調査」という。）

○分担研究者

廣田良夫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教授）

○目的

インフルエンザを発症した 18 歳未満の者における臨床症状と治療薬剤との関連の調査

廣田班疫学調査は、平成 17 年度厚生労働科学研究「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」（主任研究者：横田俊平（横浜市立大学大学院医学研究科発生生育小児医療学教授））の結果（注）を踏まえ、平成 18 年度において調査対象人数の拡大、調査対象年齢の引上げ（18 歳未満）、臨床症状発現と薬剤使用との時間的関係の検討を可能とすること等を図った上で、平成 17 年度の調査と同様の方法により収集された調査票を基に、データベースを作成し、解析を行ったものである。

（注）平成17年度分担研究報告書（抜粋）

薬剤使用状況と臨床症状との関連性について検討したところ、タミフルと異常言動との関連性はタミフル未使用での発現頻度は10.6%であったのに対し、タミフル使用では11.9%と有意差を認めなかった。なお、同じ期間に異常言動発現とタミフル使用があった場合に、異常言動発現前にタミフルを使用したと仮定した場合のハザード比は1.16で、 p 値0.259で有意差はなく、一方、異常言動発現後にタミフル使用したと仮定した場合のハザード比は0.90であり、 p 値0.463でやはり有意差は認められなかった。

○内容

① 経過観察調査

- ・ インフルエンザ感染を最初に確認した患者について、参加医師が定めた特定の日から連続する 10 ～ 20 名を調査。
- ・ 参加医師は、「医師用調査票」に患者基本情報（注1）を記入し、患者・家族に「患者家族用調査票」を渡し、必要事項（注2）の記入等を依頼。再診時又は返送にて「患者家族用調査票」を回収し、その内容を基に「医師用調査票」に臨床症状、治療薬剤等（注3）を記入。「医師用調査票」、「患者家族用調査票」等をまとめて研究班に送付。

（注1）性別、生年月日、初診日時、今シーズンのワクチン接種回数、迅速診断キットによる診断の有無、インフルエンザの診断（A型、B型、型不明）、既往歴の有無等、最初の発熱（度）、発熱の測定日時等

（注2）生年月日、性別、初診日時、最初に発熱した日時、その時の体温、受診までに使用した薬剤（市販薬など）、

薬の使用・体温・症状の経過（時間軸に具体的に記載）、異常行動・異常言動の有無等、異常行動・異常言動の具体的な内容等

（注3）臨床症状（意識障害、無熱性けいれん、熱性けいれん、異常行動・異常言動、肺炎・気管支炎の併発、中耳炎の併発、筋炎の併発）の発現の有無、有りの場合、最初の発現日時～その消失日時、治療薬剤の種類（シンメトレル、タミフル、リレンザ、アセトアミノフェン、非ステロイド系抗炎症薬、抗菌薬、その他の薬剤）等

② 事例調査

- ・ 2006 / 2007 シーズンにインフルエンザ罹患後の重篤な精神神経症状（意識障害、けいれん、異常行動など）事例を診察した場合に報告。ただし、上記①の経過観察調査で報告した事例については不要。
- ・ 参加医師は、医師用の「事例調査票」に必要事項（注4）を記入し、研究班に送付。

（注4）性別、生年月日、初診日時、今シーズンのワクチン接種回数、迅速診断キットによる診断の有無、インフルエンザの診断（A型、B型、型不明）、既往歴の有無等、最初の発熱（度）、発熱の測定日時、重篤な精神神経症状（意識障害、無熱性けいれん、熱性けいれん、異常行動・異常言動）の有無、有りの場合、最初の発現日時～その消失日時、治療薬剤の種類（シンメトレル、タミフル、リレンザ、アセトアミノフェン、非ステロイド系抗炎症薬、抗菌薬、その他の薬剤）等

③ その他

- ・ 上記①経過観察調査及び②事例調査に当たり、異常行動・異常言動については、以下の5つの分類で報告。
 - A群： 事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動
 - B群： 幻視・幻覚・感覚の混乱
 - C群： うわごと・歌を唄う・無意味な動き
 - D群： おびえ・恐怖・怒る・泣き出す・笑う・無表情・無反応
 - E群： 何でも口に入れてしまう
- ・ 研究班に送付された調査票について、CRO（医薬品開発業務受託機関）に委託し、データベースを作成。また、薬剤師による点検等を実施。

（2）報告された第一次予備解析結果（概要）

これまでに報告された廣田班疫学調査の第一次予備解析結果の概要は、以下のとおりである。

- 全国 692 施設から報告があり、回収された症例は 11,661 症例であった。
- 医師用調査票と患者家族用調査票が一致した 9,358 症例、医師用調査票のみの 876 症例及び患者家族用調査票のみの 674 症例について、データベースの構築が試みられた。医師を対象に、未記入項目等について、5,313 症例の追加調査を行い、4,774 症例について返答が得られた。
- 現時点で、医師用調査票に基づき、10,316 症例のデータが整理された。なお、事例調査票は解析対象としなかった。
- タミフル使用例は 79.3 % (7870/9929) であった。

- インフルエンザ発症者の 14.7 % (1478/10038) に異常行動の発現が認められ、異常行動に占める重度のもの (A群：事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動) の割合が 3.2 % (47/1459) であった。
- タミフル服用の有無と異常行動・異常言動の発現の有無について、以下のとおり解析を行った。

		異常行動・異常言動		
		(+)	(-)	計
タミフル	(+)	A	C	A + C
	(-)	B	D	B + D
	計	A + B	C + D	A+B+C+D
オッズ比、95 %信頼区間		X、Y ~ Z		
χ^2 検定、P値		K、P		

- 第一次予備解析の結果、異常行動に対するタミフルの crude-OR (オッズ比) は、別添参考資料のとおりであった。
- 今後の課題は、以下のとおりである。
 - ・ 本研究デザインの長所と短所をより深く見極めることが必要である。
 - ・ 交絡因子を調整した多変量解析結果の検討が必要である。ただし、交絡因子に関する情報は不足している。
 - ・ データ欠損による結果の偏りの解釈を行う必要がある。

(3) 臨床WGの意見・考察

- 現時点までの分析データが廣田班によって臨床WGに示された。廣田班の分析結果は、これまでの途中経過であり、当臨床WGにおいて結論について議論するまでには至らなかった。
当臨床WGは、廣田班に対して更なる分析を進め、その結論についてできるだけ速やかに提出するよう求めた。
- 以上のことから、この調査の結果について更に解析を進めるとともに、現在実施中の岡部班疫学調査 (2007 / 2008 シーズンの前向き調査 (重度調査及び軽度調査)) 等の結果などと併せて、引き続き検討を行う必要がある。

第2 臨床試験について

(1) 目的等

- タミフル服用後に異常な行動等を発現した副作用症例の症状、経過等が睡眠障害に類似しているものがあるとの指摘があったことを踏まえ、当臨床WGは、製薬企業に対し、タミフルの服薬時における睡眠への影響を検討することを目的とした「リン酸オセルタミビルの健康成人男子を対象とした睡眠に関する製造販売後臨床試

験」(以下「睡眠検査室試験」という。)の実施を指示した。

- 睡眠検査室試験のデザイン等は、以下のとおりである。
 - ・試験デザイン： 反復投与による多施設二重盲検無作為割付クロスオーバー試験
 - ・対象者： 20歳以上25歳未満の健康成人男子
 - ・施設数： 3施設
 - ・目標症例数： 30例(中間解析症例数は11例)
 - ・主要評価項目： 定性的な睡眠時異常脳波の確認、入眠潜時、睡眠開始後の夜間覚醒回数、早朝覚醒、睡眠開始後の覚醒時間、全睡眠時間、睡眠効率、睡眠段階に関連した変化 等

(2) 報告された結果(概要)

当臨床WGは、睡眠検査室試験の中間解析(症例数11例)の結果について報告を受けた。その結果の概要は、以下のとおりである。

- ビデオ観察中の睡眠期間において、異常な行動は認められなかった。
- 有害事象として、頭痛、手のこわばり、耳介びらんなどが認められたが、これらの発現はプラセボ投与期間であった。
- 臨床検査値としては、いくつかの項目でわずかな上昇が認められたが、いずれもタミフルとの因果性は否定された。
- 覚醒時の心電図(標準12誘導)測定において、著明な変化は認められなかった。
- 中間解析においては、症例数が限られていること、睡眠検査項目が多岐にわたることから、タミフル投与による影響に関して結論を得ることは困難であると考えられた。

(3) 臨床WGの意見・考察

睡眠検査室試験の中間解析の結果についての当臨床WGの意見・考察は、以下のとおりである。

- 当臨床WGは、製薬企業からいわゆる睡眠検査室試験の結果について報告を受け、主要評価項目である睡眠時異常脳波、睡眠段階に関連した変化、心電図検査の結果などを評価した結果、タミフルについて、睡眠異常を起こさないこと、睡眠を妨げる作用が認められないこと、心電図検査において著明な変化が認められないことなどが確認された。

しかし、今回報告を受けた結果は、目標症例数30例のところ、11例について中間解析を行ったものであることに留意すべきであり、また、この試験自体が多岐にわたる睡眠検査項目について探索的に行われているものであることから、今後提出される最終報告を基に改めて検討を行う必要がある。

- また、製薬企業は、当臨床WGの指示を受け、タミフルの服薬時における夜間の心電図への影響をホルター12誘導心電計により検討することを目的として「健康成人男子を対象とした夜間の心電図に関する製造販売後臨床試験」を別途実施中であり、この結果についても上記の最終報告の結果と併せて検討を行う必要がある。

第3 「異常な行動」、突然死等の副作用報告等の追加調査について

(1) 目的等

●タミフル

- タミフル服用後に異常な行動等を発現した副作用症例について、その症状、経過等が、睡眠障害に類似しているものがあることから、その詳細な検討を目的として、異常な行動が就寝中又は覚醒直後に発現したか否か、異常な行動の回復に要した時間、異常な行動に関する記憶の有無、睡眠障害の既往歴・家族歴の有無等について追加調査を行うよう、当臨床WGは製薬企業に対し指示した。

また、タミフル服用後の突然死を含む死亡症例について、その詳細な検討を目的として、心電図、剖検等の結果、心疾患等の既往歴・家族歴の有無等について追加調査を行うことについても、併せて指示した。

●リレンザ及びシンメトレル等

- ザナミビル水和物（リレンザ）及び塩酸アマンタジン（シンメトレル等）についても異常な行動等の副作用が報告されていることから、上記の当臨床WGの指示を踏まえ、厚生労働省が、各製薬企業に対し、同様の追加調査を指示した。

●タミフル等非使用例

- タミフル等の抗インフルエンザウイルス薬が使用されていないインフルエンザ患者（以下「タミフル等非使用例」という。）においても異常な行動を発現した症例が、医療機関から厚生労働省に直接報告されたことから、これらの症例について厚生労働省が同様の追加調査を行った。

(2) 報告された結果（概要）

当臨床WGは、タミフル、リレンザ及びシンメトレル等服用後の異常な行動等症例、タミフル等非使用例の異常な行動症例並びにタミフル服用後の死亡症例に係る追加調査の結果について報告を受けた。その結果の概要は、以下のとおり。

ア 全般的な状況

●タミフル

- 販売開始（平成13年2月）から平成19年9月30日までに、薬事法の規定に基づき製薬企業から1,432症例が報告され、そのうち転落・飛び降り又はこれらにつながるような「異常な行動」は、282症例であった。また、「異常な行動」以外の精神神経症状は、361症例であった。
- さらに、1,432症例のうち死亡症例は、71症例であった。このうち「突然死」という用語により医療機関から製薬企業に報告された症例は13症例であった。

●リレンザ

- 販売開始（平成12年12月）から平成19年9月30日までに、薬事法の規定に基づき製薬企業から報告された転落・飛び降り又はこれらにつながるような「異常な行動」の副作用は、10症例であった。また、「異常な行動」以外の精神神経症状は、30症例であった。

●シンメトレル等

○ 「A型インフルエンザウイルス感染症」の効能追加（平成10年11月）から平成19年9月30日までに、薬事法の規定に基づき製薬企業から報告された転落・飛び降り又はこれらにつながるような「異常な行動」の副作用は、8症例であった。また、「異常な行動」以外の精神神経症状は、61症例であった。

●タミフル等非使用例

○ 平成19年3月23日から9月30日までに、医療機関から報告された転落・飛び降り又はこれらにつながるような「異常な行動」のあったタミフル等非使用例のインフルエンザ患者は、24症例であった。

イ 異常な行動の副作用報告等

（ア）発現時期《表1参照》

●タミフル

○ 2006 / 2007シーズンの発現が58%（161症例）で最も多く、次いで2005 / 2006シーズンの発現が27%（76症例）であった。

●リレンザ

○ 10例全てが2006 / 2007シーズンの発現であった。

●シンメトレル等

○ A型インフルエンザウイルス感染症の効能追加があった1998 / 1999シーズンから2006 / 2007シーズンまで、各シーズンの発現は0～2例である。

●タミフル等非使用例

○ 2006 / 2007シーズンの発現が92%（22症例）を占めた。

（イ）患者背景（年齢及び性別）《表2及び表3参照》

●タミフル

○ 20歳未満の小児・未成年者が85%（238/279症例）を占め、うち10歳代は52%（144/279症例）であった。その他の年代（20～90歳代）については1～3%（2～8/279症例）であった。

○ また、性別については、男性が73%（204/279症例）を占め、女性は27%（75/279症例）であった。

●リレンザ

○ 20歳未満の小児・未成年者が90%（9/10症例）を占め、うち10歳代は80%（8/10症例）であった。

○ また、性別については、男性が70%（7/10症例）を占め、女性は30%（3/10症例）であった。

●シンメトレル等

○ 20歳未満の小児・未成年者が63%（5/8症例）を占め、うち10歳代は38%（3/8症例）であった。

○ また、性別については、男性が75%（6/8症例）を占め、女性は25%（2/8症例）であった。

●タミフル等非使用例

- 20歳未満の小児・未成年者が96%（23/24症例）を占め、うち10歳代は88%（21/24症例）であった。
- また、性別については、男性が79%（19/24症例）を占め、女性は21%（5/24症例）であった。

（ウ）インフルエンザ発症からの病日、薬剤投与からの時間等《表4～表6参照》

●タミフル

- インフルエンザ発症から異常な行動発現までの病日は、第1病日及び第2病日で70%（159/226症例）を占め、第1病日の発現が36%（81/226症例）で最も多かった。
- 最初の投与から発現までの時間は、1時間以上6時間未満が52%（56/108症例）を占め、24時間未満で96%（104/108症例）であった。また、直前の投与から発現までの時間は、1時間以上6時間未満が67%（85/127症例）を占め、12時間未満が96%（122/127症例）であった。

●リレンザ

- インフルエンザ発症から異常な行動発現までの病日は、第1病日及び第2病日で89%（8/9症例）を占め、第1病日の発現が44%（4/9症例）であった。最初の投与から発現までの時間は、1時間以上6時間未満が50%（4/8症例）を占め、24時間未満が88%（7/8症例）であった。また、直前の投与から発現までの時間は、1時間以上6時間未満が78%（7/9症例P）を占め、情報のある9症例すべてが12時間未満であった。

●シンメトレル等

- インフルエンザ発症から異常な行動発現までの病日は、第2病日から第5病日までの各病日で17%又は33%（1～2/6症例）であり、その他の病日はなかった。
- 最初の投与から発現までの時間は、1時間以上6時間未満が33%（2/6症例）であり、48時間以上が50%（3/6症例）であった。また、直前の投与から発現までの時間は、1時間以上6時間未満が67%（4/6症例）を占め、12時間未満が83%（5/6症例）であった。

●タミフル等非使用例

- インフルエンザ発症から異常な行動発現までの病日は、第1病日及び第2病日で62%（13/21症例）を占め、第1病日の発現が29%（6/21症例）であった。

（エ）睡眠（就寝）等との関係《表7～表13参照》

●タミフル

- 就寝中又は覚醒直後に異常な行動が発現した症例（重複あり）が、それぞれ60%（96/159症例）、54%（77/143症例）を占めた。
- 就寝からの異常な行動の発現までの時間は、3時間未満が66%（29/44症例）を占めた。
また、一眠り後に異常な行動が回復した症例が77%（137/179症例）、異常な

行動に関する患者の記憶のない症例が 75 % (123/164 症例)、光に対する反応がない症例が 98 % (102/104 症例) であった。

- 睡眠時驚愕症・睡眠時遊行症の既往歴又は家族歴がある症例は、それぞれ 8 % (13/157 症例)、2 % (2/125 症例) であった。

●リレンザ

- 就寝中又は覚醒直後に異常な行動が発現した症例 (重複あり) が、それぞれ 13 % (1/8 症例)、38 % (3/8 症例) であった。
- 就寝からの異常な行動の発現までの時間は、時間のわかったものが 1 症例のみで、1 時間以上 2 時間未満であった。

また、一眠り後に異常な行動が回復した症例は無く (0/7 症例)、情報のある 8 症例すべてが異常な行動に関する患者の記憶のない症例であり、情報のある 6 症例すべてが光に対する反応がない症例であった。

- 睡眠時驚愕症・睡眠時遊行症の既往歴は、14 % (1/7 症例) で、家族歴がある症例は無かった (0/6 症例)。

●シンメトレル等

- 就寝中又は覚醒直後に異常な行動が発現した症例 (重複あり) が、それぞれ 33 % (2/6 症例)、25 % (1/4 症例) であった。
- 就寝からの異常な行動の発現までの時間は、時間のわかったものが 1 症例のみで、3 時間以上 4 時間未満であった。

また、一眠り後に異常な行動が回復した症例が 67 % (2/3 症例)、異常な行動に関する患者の記憶のない症例が 67 % (2/3 症例) であり、情報のある 2 症例すべてが光に対する反応がない症例であった。

- 睡眠時驚愕症・睡眠時遊行症の既往歴又は家族歴がある症例は、いずれも 50 % (1/2 症例) であった。

●タミフル等非使用例

- 就寝中又は覚醒直後に異常な行動が発現した症例 (重複あり) が、それぞれ 58 % (11/19 症例)、100 % (2/2 症例) であった。
- 就寝からの異常な行動の発現までの時間は、3 時間未満が 57 % (4/7 症例) を占めた。

また、一眠り後に異常な行動が回復した症例が 100 % (15/15 症例)、異常な行動に関する患者の記憶のない症例が 57 % (12/21 症例) であり、情報のある 15 症例すべてが光に対する反応がない症例であった。

- 睡眠時驚愕症・睡眠時遊行症の既往歴又は家族歴がある症例は、それぞれ 25 % (4/16 症例)、14 % (2/14 症例) であった。

(オ) 発熱との関係《表 1 4 及び表 1 5 参照》

●タミフル

- 発熱持続時の異常な行動の発現が 64 % (110/172 症例)、解熱過程時の発現が 33 % (57/172 症例) であった。

また、異常な行動の直前 (発現前 6 時間以内) の体温は、38 度台が 41 % (28/69

症例)で最も多く、次いで39度台が35%(24/69症例)であった。

●リレンザ

- 発熱持続時の異常な行動の発現が78%(7/9症例)、解熱過程時の発現が22%(2/9症例)であった。

また、異常な行動の直前(発現前6時間以内)の体温は、38度台が67%(4/6症例)で最も多かった。

●シンメトレル等

- 発熱持続時の異常な行動の発現は無く(0/3症例)、解熱過程時の発現が67%(2/3症例)であった。

また、異常な行動の直前(発現前6時間以内)の体温は、37度台から39度台までが各33%(1/3症例)であった。

●タミフル等非使用例

- 発熱持続時の異常な行動の発現が89%(17/19症例)、解熱過程時の発現が11%(2/19症例)であった。

また、異常な行動の直前(発現前6時間以内)の体温は、39度台が53%(10/19症例)で最も多く、次いで38度台が21%(4/19症例)であった。

ウ 死亡症例について

(ア) 発現時期《表16参照》

●タミフル

- 突然死等症例については、2004/2005シーズンが27%(19/70症例)で最も多く、次いで2006/2007シーズンの発現が24%(17/70症例)、2005年/2006年シーズンの発現が21%(15/70症例)であった。

(イ) 患者背景(年齢及び性別)《表17及び表18参照》

●タミフル

- 20歳未満の小児・未成年者が22%(16/71症例)であり、20歳代から90歳代までの各年代については6~14%(4~10/71症例)であった。
- また、性別については、男性が65%(46/71症例)を占め、女性は35%(25/71症例)であった。

(ウ) 心電図、剖検等の結果

●タミフル

- 心電図が4症例、剖検等の結果が11症例について追加提出された。

(エ) 既往歴、家族歴等

●タミフル

- 既往歴としては、慢性膵炎、不整脈、中等度の三尖弁閉鎖不全等、気管支喘息、脳梗塞(小脳変性症)が、各1症例あった。
- また、家族歴としては、高血圧症(父)、突然死(祖父)が各1症例あった。

(3) 臨床WGの意見・考察

「異常な行動」、突然死等の副作用報告等の追加調査についての当臨床WGの意見・考察は、以下のとおりである。

- 異常な行動の患者背景をみると、年齢については、タミフル、リレンザ、シンメトレル等及びタミフル等非使用例のいずれも20歳未満の小児・未成年者が6割強～9割強を占め、特に10歳代が多い傾向がある。また、性別については、いずれも男性が多い傾向（いずれも7割台）にある。これらの結果は、岡部班疫学調査の結果(注)と同様のものであり、岡部班疫学調査の結果を支持するものと考えられる。

(注) 重度の異常な行動137例の年齢は、10歳未満56例、10歳代69例（平均10歳）であった。また、性別は、男性101例（74%）、女性36例（26%）であり、男性が多かった。

- 異常な行動と睡眠（就寝）等との関係をみると、タミフルについては、就寝中又は覚醒直後に異常な行動が発現した症例（重複あり）が、それぞれ60%（96/159症例）、54%（77/143症例）を占めている。この結果は、岡部班疫学調査の結果(注)とほぼ同様のものであり、岡部班疫学調査の結果を支持するものと考えられる。

(注) 異常行動と睡眠の関係については、「異常行動は覚醒して徐々に起こった」30例（22%）、「異常行動は眠りから覚めて直に起こった」71例（52%）であった。タミフルの服用の有無でみると、タミフル服用有り群82例で前者が20例（24%）、後者が42例（52%）、タミフル服用無し群52例で前者が10例（19%）、後者が26例（50%）であり、タミフル服用の有無で差はなかった。

- 就寝中又は覚醒直後に異常な行動が発現した症例について、タミフルとそれ以外（リレンザ、シンメトレル等及びタミフル等非使用例）の比較をしたところ、異常な行動の症状や発現の状況に大きな差異は認められず、ほぼ同様のものと考えられた。
- 当臨床WGは、今後の異常な行動、突然死等の副作用報告の状況についてもフォローアップしつつ、基礎WGの結果並びに臨床試験、岡部班疫学調査及び廣田班疫学調査の結果等も参照しながら、異常な行動及び突然死の副作用報告等についての詳細な調査検討を引き続き行う必要がある。

第4 臨床WGにおける調査検討の結果（まとめ）

- これまでに当臨床WGにおいて調査検討を行った疫学調査、臨床試験の結果等からは、タミフルの服用と異常な行動及び突然死との因果関係を示唆するような結果は得られていない。
- しかしながら、以下のとおり、一部の疫学調査及び臨床試験については現在実施中又は解析中であり、これらの結果等の如何によっては、これまでの調査検討の結果の解釈に影響を与える可能性があると考えられる。また、異常な行動等の副作用報告についても更に詳細な検討が必要である。

① 疫学調査

ア) 岡部班疫学調査

2006 / 2007 シーズンの前向き調査（重度調査及び軽度調査）を実施中

イ) 廣田班疫学調査

更に詳細解析中

② 臨床試験

ア) 睡眠検査室試験

今後最終報告（目標症例数 30 例）が提出される予定

イ) 健康成人男子を対象とした夜間の心電図に関する製造販売後臨床試験
現在実施中

○ このようなことから、当臨床WGとしては、引き続き、現在実施中又は解析中の疫学調査及び臨床試験等の結果を含めた更なる調査検討を進めることとする。

○ なお、岡部班疫学調査の結果等を検討した結果、インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、重度の異常な行動発現例のうち、タミフルを服用していない例が 38 % を占めるということが明らかとなったことから、当臨床WGとしては、タミフルの服用の有無を問わず、インフルエンザ様疾患と診断された小児・未成年者は、重度の異常行動発現のおそれがあることについて、改めて注意喚起する必要があると考える。

ザナミビル水和物（リレンザ）及び塩酸アマンタジン（シンメトレル等）について、例えば、次の点を添付文書の使用上の注意に記載するなどして、インフルエンザに罹患した小児・未成年者の異常行動発現のおそれについて改めて医療関係者、患者・家族等に対し注意喚起を図ることを考慮すべきと考える。

・ 因果関係は不明であるものの、本剤の使用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。

小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。

なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

(表1) 【発現時期別：シーズン別】 (異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
1998/1999 シーズン	—	—	1 (13)	1 (4)
1999/2000 シーズン	—	—	2 (25)	0 (0)
2000/2001 シーズン	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2001/2002 シーズン	4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2002/2003 シーズン	11 (4)	0 (0)	1 (13)	0 (0)
2003/2004 シーズン	11 (4)	0 (0)	1 (13)	0 (0)
2004/2005 シーズン	15 (5)	0 (0)	1 (13)	1 (4)
2005/2006 シーズン	76 (27)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2006/2007 シーズン	161 (58)	10 (100)	2 (25)	22 (92)
小計	279	10	8	24
不明	3	0	0	0
総計	282	10	8	24

注) シーズン：8月から7月まで

(表2) 【年齢別】 (異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
10歳未満	94 (34)	1 (10)	2 (25)	2 (8)
10歳代	144 (52)	8 (80)	3 (38)	21 (88)
20歳代	8 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
30歳代	5 (2)	1 (10)	1 (13)	0 (0)
40歳代	5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
50歳代	7 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
60歳代	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
70歳代	6 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
80歳代	4 (1)	0 (0)	1 (13)	0 (0)
90歳代	4 (1)	0 (0)	1 (13)	0 (0)
小計	279	10	8	24
不明	3	0	0	0
総計	282	10	8	24

(表3)【性別】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
女性	75 (27)	3 (30)	2 (25)	5 (21)
男性	204 (73)	7 (70)	6 (75)	19 (79)
小計	279	10	8	24
不明	3	0	0	0
総計	282	10	8	24

(表4)【インフルエンザ発症から異常な行動発現までの病日】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
第1病日	81 (36)	4 (44)	0 (0)	6 (29)
第2病日	78 (35)	4 (44)	2 (33)	7 (33)
第3病日	37 (16)	1 (11)	2 (33)	6 (29)
第4病日	12 (5)	0 (0)	1 (17)	1 (5)
第5病日	10 (4)	0 (0)	1 (17)	0 (0)
第6病日以上	8 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
小計	226	9	6	21
不明	56	1	2	3
総計	282	10	8	24

(表5)【最初の投与から異常な行動の発現までの時間】(異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
1時間未満	8 (7)	0 (0)	0 (0)	—
1時間以上 2時間未満	10 (9)	1 (13)	0 (0)	—
2時間以上 3時間未満	18 (17)	1 (13)	0 (0)	—
3時間以上 4時間未満	13 (12)	0 (0)	0 (0)	—
4時間以上 5時間未満	8 (7)	1 (13)	1 (17)	—
5時間以上 6時間未満	7 (6)	1 (13)	1 (17)	—
6時間以上 12時間未満	24 (22)	1 (13)	1 (17)	—
12時間以上 24時間未満	16 (15)	2 (25)	0 (0)	—
24時間以上 48時間未満	1 (1)	1 (13)	0 (0)	—
48時間以上	3 (3)	0 (0)	3 (50)	—
小計	108	8	6	—
不明	174	2	2	—
総計	282	10	8	24

(表6) 【直前の投与から異常な行動の発現までの時間】 (異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
1 時間未満	13 (10)	0 (0)	0 (0)	—
1 時間以上 2 時間未満	18 (14)	2 (22)	1 (17)	—
2 時間以上 3 時間未満	28 (22)	1 (11)	0 (0)	—
3 時間以上 4 時間未満	21 (17)	1 (11)	0 (0)	—
4 時間以上 5 時間未満	10 (8)	2 (22)	1 (17)	—
5 時間以上 6 時間未満	8 (6)	1 (11)	2 (33)	—
6 時間以上 12 時間未満	24 (19)	2 (22)	1 (17)	—
12 時間以上	5 (4)	0 (0)	1 (17)	—
小計	127	9	6	—
不明	155	1	2	—
総計	282	10	8	24

(表7) 【異常な行動の発現が就寝中か否か】 (異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
Yes	96 (60)	1 (13)	2 (33)	11 (58)
No	63 (40)	7 (88)	4 (67)	8 (42)
小計	159	8	6	19
不明	123	2	2	5
総計	282	10	8	24

(表8) 【異常な行動の発現が覚醒直後か否か】 (異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
Yes	77 (54)	3 (38)	1 (25)	2 (100)
No	66 (46)	5 (63)	3 (75)	0 (0)
小計	143	8	4	2
不明	139	2	4	22
総計	282	10	8	24

(表 9) 【異常な行動が一眠りして回復したか否か】 (異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
Yes	137 (77)	0 (0)	2 (67)	15 (100)
No	42 (23)	7 (100)	1 (33)	0 (0)
小計	179	7	3	15
不明	103	3	5	9
総計	282	10	8	24

(表 10) 【異常な行動に関する患者の記憶の有無】 (異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
有	41 (25)	0 (0)	1 (33)	9 (43)
無	123 (75)	8 (100)	2 (67)	12 (57)
小計	164	8	3	21
不明	118	2	5	3
総計	282	10	8	24

(表 11) 【光に対する反応の有無】 (異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
有	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
無	102 (98)	6 (100)	2 (100)	15 (100)
小計	104	6	2	15
不明	178	4	6	9
総計	282	10	8	24

(表 12) 【睡眠時驚愕症又は睡眠時遊行症の既往歴の有無】 (異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
有	13 (8)	1 (14)	1 (50)	4 (25)
無	144 (92)	6 (86)	1 (50)	12 (75)
小計	157	7	2	16
不明	125	3	6	8
総計	282	10	8	24

(表 1 3) 【睡眠時驚愕症又は睡眠時遊行症の家族歴の有無】 (異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
有	2 (2)	0 (0)	1 (50)	2 (14)
無	123 (98)	6 (100)	1 (50)	12 (86)
小計	125	6	2	14
不明	157	4	6	10
総計	282	10	8	24

(表 1 4) 【異常な行動の発現時の体温の経過】 (異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
発熱持続	110 (64)	7 (78)	0 (0)	17 (89)
解熱過程	57 (33)	2 (22)	2 (67)	2 (11)
解熱後	5 (3)	0 (0)	1 (33)	0 (0)
小計	172	9	3	19
不明	110	1	5	5
総計	282	10	8	24

(表 1 5) 【異常な行動の直前の体温 (発現前 6 時間以内)】 (異常な行動症例)

	タミフル	リレンザ	シメトレル等	タミフル等非使用例
	症例数 (%)			
34 度台	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
35 度台	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
36 度台	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
37 度台	6 (9)	0 (0)	1 (33)	1 (5)
38 度台	28 (41)	4 (67)	1 (33)	4 (21)
39 度台	24 (35)	1 (17)	1 (33)	10 (53)
40 度台	6 (9)	1 (17)	0 (0)	3 (16)
41 度以上	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
小計	69	6	3	19
不明	213	4	5	5
総計	282	10	8	24

(表 1 6) 【発現時期別：シーズン別】(死亡症例)

	タミフル
	症例数 (%)
2000/2001 シーズン	3 (4)
2001/2002 シーズン	4 (6)
2002/2003 シーズン	4 (6)
2003/2004 シーズン	8 (11)
2004/2005 シーズン	19 (27)
2005/2006 シーズン	15 (21)
2006/2007 シーズン	17 (24)
小計	70
不明	1
総計	71

注) シーズン；8月から7月まで

(表 1 7) 【年齢別】(死亡症例)

	タミフル
	症例数 (%)
10 歳未満	11 (15)
10 歳代	5 (7)
20 歳代	6 (8)
30 歳代	10 (14)
40 歳代	4 (6)
50 歳代	9 (13)
60 歳代	7 (10)
70 歳代	6 (8)
80 歳代	9 (13)
90 歳代	4 (6)
総計	71

(表 1 8) 【性別】(死亡症例)

	タミフル
	症例数 (%)
女性	25 (35)
男性	46 (65)
総計	71

別添（参考資料）

・全症例《オッズ比（95 %信頼区間）》	
実 デ ー タ	0.38 (0.34-0.43)
リスク最大見積り	0.50 (0.44-0.56)
・10歳以上《オッズ比（95 %信頼区間）》	
実 デ ー タ	0.52 (0.39-0.67)
リスク最大見積り	0.65 (0.50-0.84)

《異常行動（A群）に対するタミフルの crude-OR（オッズ比）》

・全症例《オッズ比（95 %信頼区間）》	
実 デ ー タ	0.41 (0.22-0.78)
リスク最大見積り	0.58 (0.32-1.06)
・10歳以上《オッズ比（95 %信頼区間）》	
実 デ ー タ	0.47 (0.17-1.29)
リスク最大見積り	0.58 (0.22-1.54)

全症例：全症例を対象に解析した結果

10歳以上：10歳以上の症例のみを対象に解析した結果

実データ：「タミフル投薬あり＋異常行動あり」の症例のうち、①「異常行動の発現時刻がタミフル投薬時刻より前の症例」を「タミフル投薬なし＋異常行動あり」の症例に加え、また、②異常行動の発現時刻とタミフル投薬時刻の時間的な関係が不明な症例を「タミフル投薬あり＋異常行動あり」の症例から除外して解析した結果を示す。

リスク最大見積り：タミフルのリスクを最大に見積もる観点から、「タミフル投薬あり＋異常行動あり」の症例のうち、①「異常行動の発現時刻がタミフル投薬時刻より前の症例」を「タミフル投薬なし＋異常行動あり」の症例に加え、また、②異常行動の発現時刻とタミフル投薬時刻の時間的な関係が不明な症例を「タミフル投薬あり＋異常行動あり」の症例に加えて解析した結果を示す。